

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 0 945 131 A1**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
29.09.1999 Patentblatt 1999/39

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 9/00**, **A61K 47/02**

(21) Anmeldenummer: 98105568.4

(22) Anmeldetag: 27.03.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV MK RO SI**

(72) Erfinder:  
• Türck, Dietrich, Dr.  
D-89077 Ulm (DE)  
• Schmelmer, Veit, Dr.  
D-88400 Biberach (DE)

(71) Anmelder:  
Boehringer Ingelheim Pharma KG  
55216 Ingelheim am Rhein (DE)

**(54) Perorale Wirkstoff-Suspension**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft peroral applizierbare Suspensionen pharmazeutischer Wirkstoffe vom NSAID-Typ, insbesondere des Antirheumatikums Meloxicam, die durch Eintragen geringer Mengen von hochdisperssem Siliciumdioxid mit Hilfe hoher Scherkräfte und Zusatz geringer Mengen von hydrophilen Polymeren unter Ausbildung einer dreidimensionalen Siloidstruktur stabilisiert werden, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

BEST AVAILABLE COPY

EP 0 945 131 A1

**Beschreibung****1. Einleitung**

5 [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft peroral applizierbare Suspensionen pharmazeutischer Wirkstoffe vom NSAID-Typ (nonsteroidal-antiinflammatory drugs), insbesondere jedoch des Antirheumatikums Meloxicam, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

**2. Problemstellung**

10 [0002] Bei der per os-Applikation von Arzneistoffen finden unterschiedliche Arzneiformen Anwendung. So werden neben festen, einzeldosierten Formen wie beispielsweise Tabletten, Hart- u. Weichgelatine kapseln auch flüssige Formen wie beispielsweise Lösungen und Säfte verabreicht, bei denen sich die zu verabreichende Dosis über das Applikationsvolumen einstellen läßt.

15 [0003] Lösungen und Säfte bieten dabei den Vorteil, daß sie auch von Patienten, die mit der Einnahme fester, einzeldosierter Formen Schwierigkeiten haben (z.B. Kinder, ältere Patienten), leicht und sicher eingenommen werden können.

[0004] Hierbei ist jedoch zu beachten, daß selbst bei gleicher Dosierung und gleichem Applikationsweg die Wirkung ein und desselben Arzneistoffs unterschiedlich sein kann. Diese Unterschiede bewirken, daß der für einen Arzneistoff in einer bestimmten Zubereitung klinisch nachgewiesene therapeutische Effekt mit einer anderen Zubereitung desselben Arzneistoffs nicht zu erzielen ist, mithin innerhalb der Therapie nicht einfach die eine gegen die andere Zubereitung ausgetauscht werden kann. Solche therapeutisch nicht gleichwertigen Zubereitungen bezeichnet man als "nicht bioäquivalent". Für die p.o.-Applikation von Arzneiformen gilt, daß der Arzneistoff aus flüssigen Zubereitungen, insbesondere Lösungen, meist schneller resorbiert wird als aus Tabletten oder Kapseln und diese Arzneiformen dementsprechend nicht immer bioäquivalent sind (Bauer K. H.; Frömming K.-H.; Führer C., Pharmazeutische Technologie, 5. Auflage 1997, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Seite 213).

25 [0005] Meloxicam ist ein zur Klasse der NSAID's zählendes Antirheumatikum. NSAID's sind Hemmstoffe der Cyclooxygenase, wobei für Meloxicam eine selektive Hemmung des Isoenzym COX-2 und damit ein vermindertes Risiko unerwünschter gastro-intestinaler Nebenwirkungen nachgewiesen werden konnte. Für die sichere Applikation von Meloxicam und anderen Wirkstoffen, beispielsweise anderen NSAID's, ist eine flüssige p.o.-Darreichungsform als Alternative zur festen Form (Kapsel, Tablette) insbesondere in der Pädiatrie wünschenswert.

30 [0006] Die komplexe Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand primär in der Herstellung einer p.o. applizierbaren, flüssigen Zubereitung von Meloxicam. Die Formulierung sollte bei der Erstanwendung im akuten Fall einen schnellen Wirkungseintritt zeigen. Die Substanz wird jedoch bevorzugt zur Dauertherapie eingesetzt. Bei solchen Dauertherapien sollte die flüssige p.o. Formulierung im steady state bioäquivalent mit anderen p.o. Formulierungen (Tablette, Kapsel) sein, um die Therapie wahlweise mit einer flüssigen oder festen p.o.-Formulierung zu ermöglichen. Die flüssige Zubereitung sollte gleichzeitig einen guten Geschmack aufweisen, um von Kindern akzeptiert zu werden und auf diese Weise Einnahmetreue und Therapiesicherheit zu gewährleisten. Die flüssige Zubereitung sollte zusätzlich vorzugsweise keinen Ethanol enthalten, da ein schädlicher Einfluß von Ethanol auch in physiologisch unbedenklicher, nicht-toxischer Konzentration insbesondere bei Kindern nicht völlig auszuschließen ist. Überdies besteht bei der Verwendung von Ethanol die Gefahr des Mißbrauchs durch alkoholabhängige Patienten bzw. des Rückfalls bei ehemals alkoholabhängigen Patienten. Der Eignung der Formulierung für diabetische Patienten sollte Rechnung getragen werden. Um eine exakte Dosierung einer flüssigen p.o.-Darreichungsform von Meloxicam zu gewährleisten, ist ferner die Homogenität der Zubereitung über einen ausreichend langen Zeitraum während der Entnahme aus dem Primärpackmittel zu gewährleisten.

**3. Beschreibung der Erfindung**

50 [0007] Eine naheliegende Möglichkeit zur Herstellung einer flüssigen p.o.-Formulierung eines pharmazeutischen Wirkstoffs stellt eine Lösung der Substanz in physiologisch indifferenten Lösungsmitteln (in erster Linie Wasser pharmazeutischer Qualität) dar. Dieser Ansatzpunkt ist in vielen Fällen jedoch ungeeignet. Um den angestrebten attraktiven Geschmack einer flüssigen p.o.-Formulierung beispielsweise von Meloxicam zu gewährleisten, lassen sich Lösungen von Meloxicam nicht verwenden, da die Substanz in gelöstem Zustand einen unangenehmen Eigengeschmack aufweist. Dieser Eigengeschmack tritt in allen für die p.o.-Applikation von Lösungen einsetzbaren Lösungsmitteln auf und läßt sich auch durch Zusatz von Geschmackskorrigentien wie Aromen und Süßstoffen nur unzureichend maskieren.

55 [0008] Dagegen zeigt Meloxicam keinen wahrnehmbaren Eigengeschmack, wenn die Substanz für eine flüssige p.o.-Zubereitung in einem physiologisch indifferenten Dispersionsmedium suspendiert wird und die Löslichkeit von Meloxicam im verwendeten Dispersionsmedium sehr gering ist. Dadurch ergab sich ein geeigneter Ansatzpunkt zur Lösung

der gestellten Aufgabe. Dieser Ansatzpunkt läßt sich analog auf andere Wirkstoffe der NSAID-Klasse übertragen. Da bei einer Konzentration von über 500 µg/ml gelöstem Meloxicam bereits ein deutlich wahrnehmbarer, unangenehmer Geschmack wahrnehmbar ist, muß die Löslichkeit dieses Wirkstoffs in den verwendbaren Dispersionsmedien unterhalb dieses Grenzwertes liegen.

5 [0009] Bei der Verwendung einer Wirkstoff-Suspension ergibt sich das Problem, daß die Homogenität der Suspension über einen ausreichend langen Zeitraum während der Entnahme aus dem Primärpackmittel (z.B. Glasflasche, 100 ml) gewährleistet sein muß, um eine exakte Dosierung sicherzustellen. Die Sedimentation von in flüssigen Medien dispergierten Feststoffen läßt sich jedoch nicht verhindern, sondern nur über einen mehr oder weniger langen Zeitraum verzögern. Ein konventioneller Ansatzpunkt zur Verzögerung der Sedimentation ist beispielsweise die Viskositäts-  
10 erhöhung des Dispergiermediums durch geeignete Zusätze, beispielsweise der Zusatz von organischen Hydrokolloidbildnern, beispielsweise Celluloseether, oder von Siliciumdioxid als Verdickungsmittel. Die Erhöhung der Viskosität des Dispergiermittels hat jedoch den entscheidenden Nachteil, daß die Redispergierbarkeit des entstehenden Sediments wesentlich verschlechtert wird, sodaß bei einer zu hohen Viskosität der Suspension eine Rekonstitution der Suspension unmöglich wird. Ferner ist eine bei Lagerung der Suspension durch Kontakt der Einzelteilchen unter Schwerkraft  
15 zu beobachtende Kuchenbildung (Caking) zu vermeiden. Literaturbekannt für die Vermeidung des Cakings ist beispielsweise die gezielte Flockung solcher Systeme mittels Adsorption von potentialbestimmenden Ionen (Sucker H., Fuchs P., Speiser P., Pharmazeutische Technologie, 5. Auflage 1991, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 423). Der industriellen Herstellung stabiler Suspensionen durch gezielte Flockung sind Grenzen gesetzt, da optimale Eigenschaften solcher Suspensionssysteme aufgrund der Variabilität des suspendierten Feststoffs schwer reproduzierbar sind und die Suspensionsstabilität wesentlich von den verwendeten Hilfsstoffen beeinflusst wird.

[0010] Überraschenderweise läßt sich die Suspension eines pharmazeutischen Wirkstoffs des NSAID-Typs durch Zusatz von geringen Mengen hochdispersem Siliciumdioxid bei Gegenwart geringer Mengen von hydrophilen Polymeren stabilisieren. Aufgrund der geringen Konzentration von hochdispersem Siliciumdioxid und hydrophilen Polymeren im Dispersionsmedium ist die Viskosität gering; eine unerwünschte, die Rekonstitution der Suspension behindernde  
25 Erhöhung der Viskosität durch gelartige Verdickung des Dispersionsmediums tritt nicht ein, sofern dem Dispersionsmedium gleichzeitig geringe Mengen von im Dispersionsmedium löslichen hydrophilen Polymeren zugesetzt werden und das Siliciumdioxid mit Hilfe hoher Scherkräfte in die Suspension eingetragen wird. Ausreichend hohe Scherkräfte können mit einem geeigneten scherintensiven Homogenisiermischer erzeugt werden, beispielsweise mit den Mischern der Modellreihe "Becomix", Firma A. Berents GmbH & Co. KG, Henleinstr. 19, D-28816 Stuhr, welche über schnell-  
30 drehende Homogenisatoren vom Rotor-Stator-Prinzip verfügen. Hierbei ist eine Rotor-Umfangsgeschwindigkeit von etwa 25 bis 27 m/s zur Erzeugung ausreichend hoher Scherkräfte besonders geeignet und wird zum Eintrag des hochdispersen Siliciumdioxids in das Dispersionsmittel während ca. 10 - 15 min zum Beispiel mit den Mischern Becomix RW 60 / RW 1000 verwendet. Hierdurch wird eine besondere Siloid-Struktur aufgebaut, die in einem schwammartigen, mit Hohlräumen durchzogenen, dreidimensionalen Gerüst von hydratisiertem hochdispersen Siliciumdioxid besteht, an die  
35 der Wirkstoff adsorbiert werden kann.

[0011] Geeignetes hochdisperses Siliciumdioxid hat beispielsweise eine spezifische Oberfläche von mindestens 50 m<sup>2</sup>/g, vorzugsweise 100 bis 400 m<sup>2</sup>/g, besonders bevorzugt ist eine spezifische Oberfläche von etwa 200 m<sup>2</sup>/g (z.B. Aerosil® 200).

[0012] Gegenstand der Erfindung ist die Suspension eines pharmazeutischen Wirkstoffs vom NSAID-Typ mit einem  
40 suspensionsfähigen Korngrößenspektrum in einem physiologisch indifferenten Dispersionsmedium, in dem die Löslichkeit des Wirkstoffs sehr gering ist, sodaß die Suspension keinen wahrnehmbaren Eigengeschmack aufweist, für die perorale Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension eine geringe Menge hochdisperses Siliciumdioxid zur Stabilisierung durch Ausbildung einer dreidimensionalen Siloidstruktur enthält, wobei die dreidimensionale Siloidstruktur mittels Eintragung des Siliciumdioxids in das Dispersionsmedium unter Einwirkung hoher Scherkräfte erzeugt  
45 wird, und die Suspension zusätzlich eine geringe Menge von im Dispersionsmedium löslichen hydrophilen Polymeren enthält.

[0013] Die vorstehend erwähnte dreidimensionale Siloid-Struktur besteht aus vernetzten, gequollenen und kohärenten Strängen von SiO<sub>2</sub>, zwischen denen größere, mit Dispersionsmedium gefüllte Hohlräume erkennbar sind. Die suspendierten Feststoffpartikel des Wirkstoffs, beispielsweise des Meloxicams, sind dabei fast ausschließlich an die SiO<sub>2</sub>-  
50 Stränge adsorbiert. Auf diese Weise werden die suspendierten Partikel schnell und vollständig benetzt, eine Agglomeration der Arzneistoffpartikel kann vollständig verhindert werden. Es resultiert eine Suspension des Wirkstoffs mit hervorragender Homogenität und Dosiergenauigkeit. Die beschriebene Siloidstruktur bewirkt keine gelartige Verdickung des Dispersionsmediums, sondern führt zu einer niedrigviskosen, gießfähigen Suspension. Zur Veranschaulichung der beschriebenen Siloid-Struktur dient Abbildung 1.

55 [0014] Gleichzeitig wirkt die dreidimensionale Siloid-Struktur als Sedimentationsstabilisator. Die beschriebene Struktur ist sehr voluminös und wird auch durch Sedimentation nur unwesentlich und sehr langsam verdichtet. So verringert sich das Volumen der Siloid-Struktur auch nach monatelanger Lagerung nur um ca. 20%. Die Volumenreduktion durch Sedimentation führt nicht zu einem unerwünschten Caking, das Sediment ist durch extrem geringe mechanische Kräfte

(z.B. ein sehr leichtes Schütteln einer in handelsübliche Glasflaschen abgefüllten p.o.-Suspension von Meloxicam) rasch und leicht redispergierbar. Die verlangsamte Sedimentation garantiert dem Anwender eine ausreichende Zeitspanne für die Entnahme von homogenen Einzeldosen der erfindungsgemäßen p.o.-Suspension eines pharmazeutischen Wirkstoffs aus dem Primärpackmittel, wodurch die Dosiergenauigkeit gesichert ist.

5 [0015] Beispielsweise enthält eine erfindungsgemäße Wirkstoff-Suspension 0,1 - 5 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid (z.B. Aerosil® 200), vorzugsweise 0,5 - 2 Gew.-%, insbesondere jedoch 0,5 - 1 Gew.-%.

[0016] Als lösliche hydrophile Polymeren sind Celluloseether in pharmazeutischer Qualität geeignet, beispielsweise Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypropylcellulose (HPC) und Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). Bevorzugt ist Hydroxyethylcellulose. Beispielsweise enthält eine erfindungsgemäße Wirkstoff-Suspension 0,05 - 2 Gew.-% wasser-

10 lösliche Celluloseether, vorzugsweise 0,05 - 0,5 Gew.-%, insbesondere jedoch 0,05 - 0,1 Gew.-%.

[0017] Ganz besonders bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Wirkstoff-Suspension 0,5 - 1 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid und 0,05 - 0,1 Gew.-% Hydroxyethylcellulose.

[0018] Die Eigenschaften einer erfindungsgemäßen flüssigen p.o.-Wirkstoff-Suspension werden stark von der Teilchengröße des suspendierten Wirkstoffs beeinflusst. Um den bei Einmalgabe gewünschten schnellen Wirkungseintritt zu erzielen, ist eine geringe Teilchengröße erforderlich, die eine möglichst rasche Auflösung des Wirkstoffs im Gastrointestinal-Trakt gewährleistet. Im Korngrößenspektrum des für eine erfindungsgemäße Suspension geeigneten Wirkstoffs sind daher mindestens 90% der Partikel kleiner als 50 µm, vorzugsweise sind mindestens 50% der Partikel kleiner als 10 µm, besonders bevorzugt sind etwa 90% der Partikel kleiner als 10 µm (bestimmt z.B. mittels Laserdiffraktometrie). Eine entsprechend feindisperse Arzneistoffqualität läßt sich auf einfache Weise durch geeignetes Mahlen einer grobdispersen Qualität erzielen. Geeignete Mühlen für ein entsprechendes Mahlverfahren sind beispielsweise handelsübliche Strahlmühlen.

15 [0019] Die beschriebene geringe Teilchengröße des Wirkstoffs in einer erfindungsgemäßen Suspension bietet überdies den Vorteil einer geringen Sedimentationsgeschwindigkeit der suspendierten Partikel, was sich günstig auf die Homogenität der beschriebenen flüssigen p.o.-Formulierung des Wirkstoffs auswirkt und dementsprechend eine hohe Dosiergenauigkeit gewährleistet.

[0020] Die Löslichkeit des Wirkstoffs in geeigneten physiologisch verträglichen Dispersionmedien sollte weniger als 500 µg/ml betragen. Vorzugsweise beträgt die Löslichkeit maximal 50 µg/ml, besonders bevorzugt ist eine Löslichkeit von maximal 5 µg/ml, insbesondere jedoch maximal 0,5 µg/ml.

[0021] Es ist dem Fachmann ohne weiteres möglich, für einen gegebenen Wirkstoff des NSAID-Typs ein geeignetes physiologisch verträgliches Dispersionsmedium zu ermitteln, in dem der Wirkstoff die vorstehend angegebenen Löslichkeits-Eigenschaften aufweist. Für Meloxicam besteht das physiologisch verträgliche Dispersionsmedium vorzugsweise in einem wäßrigen Puffersystem im pH-Bereich 2-4.

25 [0022] Eine erfindungsgemäße p.o. applizierbare Suspension kann als pharmazeutischen Wirkstoff ein oder mehrere NSAID's enthalten. Als NSAID's seien der klassische Wirkstoff Acetylsalicylsäure sowie die Wirkstoffe der folgenden Klassen erwähnt:

- (1) Propionsäurederivate,
- (2) Essigsäurederivate,
- (3) Fenaminsäurederivate,
- 40 (4) Biphenylcarbonsäurederivate,
- (5) saure Enolcarboxamide,
- (6) Diaryl-Heterocyclen mit Methylsulfonyl- oder Aminosulfonyl-Substituenten und
- (7) saure Sulfonamide.

45 [0023] Als Propionsäurederivate seien beispielsweise folgende Wirkstoffe genannt, wobei die Aufzählung keine Limitation dieser Wirkstoffklasse bedeuten soll:

[0024] Ibuprofen, Naproxen, Flurbiprofen, Fenoprofen, Fenbufen, Ketoprofen, Indoprofen, Pirprofen, Carprofen, Oxaprozin, Pranoprofen, Miroprofen, Tioxaprofen, Suprofen, Alminoprofen, Tiaprofensäure und Fluprofen oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

50 [0025] Als Essigsäurederivate seien beispielsweise folgende Wirkstoffe genannt, wobei die Aufzählung keine Limitation dieser Wirkstoffklasse bedeuten soll:

[0026] Indomethacin, Sulindac, Tolmetin, Zomepirac, Nabumetone, Diclofenac, Fenclofenac, Alclofenac, Bromfenac, Ibufenac, Aceclofenac, Acemetacin, Fentiazac, Clidanac, Etodolac und Oxpinac oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

55 [0027] Als Fenaminsäurederivate seien beispielsweise folgende Wirkstoffe genannt, wobei die Aufzählung keine Limitation dieser Wirkstoffklasse bedeuten soll:

[0028] Mefenaminsäure, Meclofenaminsäure, Flufenaminsäure, Nifluminsäure und Tolfenaminsäure oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

[0029] Als Biphenylcarbonsäurederivate seien beispielsweise folgende Wirkstoffe genannt, wobei die Aufzählung keine Limitation dieser Wirkstoffklasse bedeuten soll:

[0030] Diflunisal und Flufenisal oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

[0031] Als saure Enolcarboxamide (Oxicame) seien beispielsweise folgende Wirkstoffe genannt, wobei die Aufzählung keine Limitation dieser Wirkstoffklasse bedeuten soll:

[0032] Piroxicam, Tenoxicam, Lornoxicam und Meloxicam oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

[0033] Als saures Sulfonamid sei beispielsweise Nimesulide genannt, wobei dies keine Limitation dieser Wirkstoffklasse bedeuten soll.

[0034] Chemische Strukturen, pharmakologische Aktivität, Nebeneffekte und Angaben über üblichen Dosierungsbereichen zu vorstehend genannten NSAID's sind beispielsweise angegeben in Physician's Desk Reference, 35th Edition, 1981; The Merck Index, 12th Edition, Merck and Company, Rahway, New Jersey (1996); Cutting's Handbook of Pharmacology, 6th Edition, Ed. T. Z. Csacky, M.D., Appleton-Century-Crofts, New York, 1979, Chapter 49:538-550.

[0035] Eine Dosierungseinheit kann für die folgenden NSAID's beispielsweise betragen:

[0036] 100 - 500 mg Diflunisal, 25 - 100 mg Zomepirac-Natrium, 50 - 400 mg Ibuprofen, 125 - 500 mg Naproxen, 25 - 100 mg Flurbiprofen, 50 - 100 mg Fenoprofen, 10 - 20 mg Piroxicam, 5 - 20 mg Meloxicam, 125 - 250 mg Mefenaminsäure, 100 - 400 mg Fenbufen und 25 - 50 mg Ketoprofen.

[0037] Besonders bevorzugte erfindungsgemäße p.o. applizierbare Suspensionen sind solche, die als Wirkstoff ein saures Enolcarboxamid, insbesondere Meloxicam, enthalten.

[0038] Meloxicam ist ein NSAID vom Strukturtyp einer Enolsäure und zeigt eine deutlich pH-abhängige Löslichkeit. Die minimale Löslichkeit liegt in gepufferten wäßrigen Systemen bei pH-Werten von 2-4. Die Löslichkeit beträgt dabei in diesem pH-Bereich weniger als 0,5 µg/ml (Luger P., Daneck K., Engel W., Trummelitz G., Wagner K., Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID, Eur. J. Pharm. Sci. 4 (1996), 175-187).

[0039] Als Dispersionsmedium für eine erfindungsgemäße flüssige p.o.-Suspension von Meloxicam eignen sich demnach physiologisch verträgliche wäßrige Puffersysteme im pH-Bereich von 2-4, deren Mischungen untereinander oder deren Mischungen mit weiteren physiologisch verträglichen Flüssigkeiten, die zusätzlich zur Verbesserung von Detail-Eigenschaften der Meloxicam-Suspension geeignet sind, insbesondere

- zur Einstellung der Viskosität des Dispersionsmediums, um damit die Sedimentationsgeschwindigkeit der suspendierten Arzneistoffpartikel zu verringern,
- zur Gewährleistung eines attraktiven Geschmacks der flüssigen p.o.-Formulierung und
- zur Erleichterung der Benetzbarkeit der suspendierten Arzneistoffpartikel.

[0040] Als weitere physiologisch verträgliche Flüssigkeiten im Sinne der beschriebenen Erfindung eignen sich vorzugsweise Glycerol und gegebenenfalls wäßrige Lösungen von Zuckeralkoholen wie Sorbitol, Mannitol und Xylitol, sowie deren Mischungen. Diese Stoffe haben in einer erfindungsgemäßen Suspension den Vorteil

- einer Erhöhung der Viskosität des Dispersionsmediums und damit einer Verringerung der Sedimentationsgeschwindigkeit der suspendierten Arzneistoffpartikel sowie einer erleichterten Handhabung beim Ausgießen der flüssigen Formulierung in Dosierhilfen (z.B. handelsübliche Dosierlöffel oder spezielle Dosiersysteme),
- ihres leicht süßen Eigenschmacks, der einen attraktiven Geschmack der flüssigen p.o.-Formulierung gewährleistet,
- ihrer Eignung für diabetische Patienten sowie
- einer Erleichterung der Benetzbarkeit der suspendierten Arzneistoffpartikel.

[0041] Geeignete physiologisch verträgliche wäßrige Puffersysteme im pH-Bereich 2-4 sind beispielsweise Natriumdihydrogen-phosphat Dihydrat / Citronensäure Monohydrat-Puffer, Glycin/HCl (S. P. Sørensen, Biochem. Z., 21, 131 (1909); Biochem. Z., 22, 352 (1909)), Na-Citrat/HCl (S. P. Sørensen, Biochem. Z., 21, 131 (1909); Biochem. Z., 22, 352 (1909)), K-Hydrogenphthalat/HCl (Clark und Lubs, J. Bact., 2, 1 (1917)), Citronensäure/Phosphat (T. C. McIlvaine, J. Biol. Chem., 49, 183 (1921)), Citrat-Phosphat-Borat/HCl (Teorell und Stenhagen, Biochem. Z., 299, 416 (1938)) und Britton-Robinson Puffer (Britton und Welford, J. Chem. Soc., 1, 1848 (1937)).

[0042] Bevorzugt basiert ein Dispersionsmedium für eine erfindungsgemäße flüssige p.o.-Suspension von Meloxicam auf einem wäßrigen Puffersystem im pH-Bereich von 2-4 in Mischung mit einer oder mehreren der physiologisch verträglichen Flüssigkeiten Glycerol und wäßrigen Lösungen der Zuckeralkohole Mannitol, Sorbitol und Xylitol.

[0043] Beispielsweise besteht das Dispersionsmedium einer erfindungsgemäßen flüssigen p.o.-Suspension von Meloxicam aus Mischungen von ca. 30-50% wäßrigem Puffersystem im pH-Bereich 2-4, wobei wäßriger Natriumdihydrogen-phosphat Dihydrat / Citronensäure Monohydrat-Puffer bevorzugt ist, ca. 10-20% Glycerol, ca. 10-20% Xylitol und ca. 20-30% Sorbitol- oder Mannitol-Lösung (70% Sorbitol oder Mannitol in Wasser). Glycerol und die genannten Zuckeralkohole können jeweils einzeln oder auch im Gemisch untereinander im Dispersionsmedium enthalten sein.

[0044] Die gebrauchsfertige Suspension kann unterschiedliche Mengen des Wirkstoffs Meloxicam enthalten, bei

spielsweise 0,050 bis 0,500 g/118 g, vorzugsweise 0,075 bis 0,300 g/118 g, insbesondere jedoch 0,15 g/118 g, bezogen auf die Masse der applikationsfertigen Darreichungsform.

[0045] Zur weiteren Verbesserung des Geschmacks können einer erfindungsgemäßen flüssigen p.o.-Suspension eines oder mehrere Aromen und/oder ein oder mehrere Süßstoffe zugesetzt sein.

[0046] Als Aromen kommen beispielsweise flüssige und pulverförmige, wasserlösliche natürliche und naturidentische Aromen in Frage. Besonders bevorzugt sind flüssige Aromen, insbesondere die Aromen Himbeere, Erdbeere und Honig.

[0047] Als Süßstoffe kommen beispielsweise Saccharin-Natrium, Saccharin, Cyclamat, Acesulfam-Kalium und Tauramin in Frage.

[0048] Ferner können einer erfindungsgemäßen flüssigen p.o.-Suspension übliche Hilfsstoffe und/oder im pH-Bereich wirksame Konservierungsmittel, im Falle des Wirkstoffs Meloxicam vorzugsweise Natriumbenzoat, zugesetzt sein.

[0049] Durch Ausbildung der dreidimensionalen Siloidstruktur und der Adhäsion der suspendierten Feststoff-Partikel kann auf den Zusatz von Tensiden zur Verbesserung der Benetzbarkeit gänzlich verzichtet werden. Tenside können sich in Suspensionen negativ auswirken, da die Löslichkeit des Feststoffs im Dispersionsmedium teilweise erhöht sein kann, was zu einem unerwünschten Teilchengrößenwachstum führen kann. Auch haben Tenside, insbesondere ionische Tenside, häufig allergisierendes und/oder schleimhautreizendes Potential.

[0050] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer p.o. applizierbaren, flüssigen Zubereitung eines pharmazeutischen Wirkstoffs des NSAID-Typs in Form einer stabilisierten Suspension, dadurch gekennzeichnet, daß

(i) der feste Wirkstoff gemahlen wird, sodaß ein Korngrößenspektrum erzeugt wird, in dem mindestens 90% der Partikel kleiner als 50 µm sind, vorzugsweise jedoch mindestens 50% der Partikel kleiner als 10 µm sind, insbesondere jedoch etwa 90% der Partikel kleiner als 10 µm sind,

(ii) der gemahlene Wirkstoff in einem physiologisch indifferenten Dispersionsmedium, in dem die Löslichkeit des Wirkstoffs sehr gering ist, suspendiert wird,

(iii) in das Dispersionsmedium unter Anwendung hoher Scherkräfte geringe Mengen hochdispersen Siliciumdioxids eingetragen werden,

(iv) dem Dispersionsmedium geringe Mengen von im Dispersionsmedium löslichen hydrophilen Polymeren zugesetzt werden und

(v) dem Dispersionsmedium optional unabhängig voneinander eines oder mehrere Aromen, ein oder mehrere Süßstoffe, übliche Hilfsstoffe oder ein oder mehrere Konservierungsmittel zugesetzt werden können, wobei der Zusatz der Aromen aufgrund ihrer schaumbrechenden Eigenschaften vorzugsweise im letzten Schritt der Herstellung erfolgt.

[0051] Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, daß

(i) ein Korngrößenspektrum erzeugt wird, in dem etwa 90% der Partikel kleiner als 10 µm sind,

(ii) der gemahlene Wirkstoff in einem physiologisch verträglichen, wäßrigen Puffersystem im pH-Bereich von 2-4, beispielsweise Natriumdihydrogen-phosphat Dihydrat / Citronensäure Monohydrat-Puffer, Glycin/HCl, K-Hydrogenphthalat/HCl, Citronensäure/Phosphat, Citrat-Phosphat-Borat/HCl oder Britton-Robinson Puffer, deren Mischungen untereinander oder deren Mischungen mit weiteren physiologisch verträgliche Flüssigkeiten wie Glycerol oder gegebenenfalls wäßrigen Lösungen von Zuckeralkohole wie Sorbitol, Mannitol und Xylitol, suspendiert wird,

(iii) mit Hilfe eines Mischers unter Anwendung hoher Scherkräfte, beispielsweise charakterisiert durch eine Rotor-Umfangsgeschwindigkeit von 15 bis 35 m/s, vorzugsweise von 20 bis 30 m/s, in das Dispersionsmedium 0,1-5,0 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid, bezogen auf das Gewicht der applikationsfertigen Suspension, eingetragen werden,

(iv) dem Dispersionsmedium als hydrophile Polymere wasserlösliche Celluloseether in pharmazeutischer Qualität in einer Menge von 0,05 - 2 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der applikationsfertigen Suspension, zugesetzt werden und

(v) dem Dispersionsmedium optional unabhängig voneinander eines oder mehrere Aromen, ein oder mehrere Süßstoffe, übliche Hilfsstoffe oder ein oder mehrere Konservierungsmittel zugesetzt werden können.

**[0052]** Eine besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, daß

(i) ein Korngrößenspektrum erzeugt wird, in dem etwa 90% der Partikel kleiner als 10 µm sind,

(ii) der gemahlene Wirkstoff in einem Dispersionsmedium bestehend aus Mischungen von 30-50% wäßrigem Puffersystem mit einem pH im Bereich von 2-4, wobei wäßriger Natriumdihydrogen-phosphat Dihydrat / Citronensäure Monohydrat-Puffer bevorzugt ist, 10-20% Glycerol, 10-20% Xylitol und 20-30% Sorbitol- oder Mannitol-Lösung (70% Sorbitol oder Mannitol in Wasser) suspendiert wird, wobei Glycerol und die genannten Zuckeralkohole jeweils einzeln oder auch im Gemisch untereinander im Dispersionsmedium enthalten sein können,

(iii) mit Hilfe eines Mischers unter Anwendung hoher Scherkräfte, beispielsweise charakterisiert durch eine Rotor-Umfangsgeschwindigkeit von 20 bis 30 m/s, vorzugsweise von etwa 25 bis 27 m/s, in das Dispersionsmedium 0,5-2,0 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid, bezogen auf das Gewicht der applikationsfertigen Suspension, eingetragen werden,

(iv) dem Dispersionsmedium als hydrophile Polymere wasserlösliche Celluloseether in pharmazeutischer Qualität, vorzugsweise Hydroxyethylcellulose, in einer Menge von 0,05 - 0,5 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der applikationsfertigen Suspension, zugesetzt werden und

(v) dem Dispersionsmedium optional unabhängig voneinander eines oder mehrere Aromen, ein oder mehrere Süßstoffe, übliche Hilfsstoffe oder ein oder mehrere Konservierungsmittel zugesetzt werden können.

**[0053]** Bei allen genannten Ausführungsformen des Verfahrens erfolgen die Schritte (ii) bis (v) vorzugsweise unter Vakuum, da durch Lufteintrag infolge von Aufschwemmeffekten oder durch Luftabsorption an der Siloid-Struktur die Dichte der herzustellenden Suspension verändert und Inhomogenitäten erzeugt werden können.

**[0054]** Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein saures Enolcarboxamid ist, insbesondere Meloxicam.

**[0055]** Ein dritter Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines Wirkstoffs des NSAID-Typs, bevorzugt eines saures Enolcarboxamids, insbesondere jedoch von Meloxicam, zur Herstellung einer flüssigen Zubereitung des Wirkstoffs in Form einer stabilisierten Suspension mit einem Korngrößenspektrum, in dem mindestens 90% der Partikel kleiner als 50 µm sind, in einem physiologisch indifferenten Dispersionsmedium, in dem die Löslichkeit des Wirkstoffs sehr gering ist, sodaß die Suspension keinen wahrnehmbaren Eigengeschmack aufweist, für die perorale Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension eine geringe Menge hochdisperses Siliciumdioxid zur Stabilisierung durch Ausbildung einer dreidimensionalen Siloidstruktur enthält, wobei die dreidimensionale Siloidstruktur mittels Eintragung des Siliciumdioxids in das Dispersionsmedium unter Einwirkung hoher Scherkräfte erzeugt wird, und die Suspension zusätzlich eine geringe Menge von im Dispersionsmedium löslichen hydrophilen Polymeren enthält.

## 5. Beispiel

**[0056]** Die folgende Rezeptur bezieht sich auf die Herstellung von 100 ml einer erfindungsgemäßen, flüssigen, p.o.-applizierbaren Suspension von Meloxicam. Die Formulierung ermöglicht die mehrfache Entnahme einer Dosis von 7,5 mg Meloxicam in einem Volumen von 5 ml aus einer entsprechend dimensionierten Glasflasche durch Ausgießen in handelsübliche Dosierlöffel aus Kunststoff. Die für die Wirksamkeit und die Ausbildung der erfindungsgemäßen Siloidstruktur relevanten Inhaltsstoffe sind quantitativ angegeben, alle anderen Inhaltsstoffe können entsprechend den vorstehenden Angaben in der Formulierung enthalten sein.

**[0057]** Zum Schutz vor mikrobieller Kontamination während der Anwendung (Mehrdosenbehältnis) muß die Zubereitung ausreichend mit einem auf den pH-Bereich des Dispersionsmediums abgestimmten Konservierungsmittel (hier: Natriumbenzoat) konserviert sein.

Bestandteil	g/100 ml (= g/118 g)
(1) Meloxicam, strahlgemahlen	0,150

(fortgesetzt)

Bestandteil	g/100 ml (= g/118 g)
(2) Siliciumdioxid, hochdispers	1,000
(3) Hydroxyethylcellulose	0,100

[0058] Weitere Inhaltsstoffe sind:

Sorbitol-Lösung 70% (nicht-krist.), Glycerol 85 %, Xylitol, Natriumdihydrogen-phosphat Dihydrat, Citronensäure Monohydrat, Saccharin Natrium krist., Natriumbenzoat und Himbeeraroma D 9599. Es wird mit gereinigtem Wasser auf ein Endvolumen von 100 ml entsprechend 118,000 g aufgefüllt.

## 5.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften der Zubereitung

[0059]

pH: 3,5 - 4,5  
 Dichte: 1,16-1,20 g/ml (20 °C)  
 Viskosität: 40 - 150 mPas

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften der Zubereitung

[0060] Ein Hauptziel für die Entwicklung einer flüssigen, p.o.-Formulierung von Meloxicam war der rasche Wirkungseintritt bei der Erstanwendung. Voraussetzung hierfür ist ein möglichst rasches Anfluten des Arzneistoffs in das zentrale Blutkompartiment.

[0061] Bei der Formulierung nach vorstehendem Beispiel ist dies erreicht. Im direkten Vergleich zwischen einer erfindungsgemäßen Suspension und einer Kapsel gleicher Dosis liegt der Zeitpunkt für die maximale Plasmakonzentration bei Einmalgabe von Meloxicam bei  $t_{\max} = 2$  h (1,5 - 5 h; Suspension) gegenüber  $t_{\max} = 5$  h (2 - 6 h; Kapsel).

[0062] Im steady state sollte aufgrund der erwünschten therapeutischen Gleichwertigkeit der erfindungsgemäßen Suspension und einer festen p.o.-Formulierung Bioäquivalenz nachweisbar sein. Auch dies konnte im direkten Vergleich einer erfindungsgemäßen Suspension und einer Kapsel gleicher Dosis gezeigt werden. Im steady state liegen die maximalen Plasmaspiegel bei  $t_{\max (ss)} = 5,0$  h (5 - 9 h; Suspension) bzw.  $t_{\max (ss)} = 5,0$  h (3 - 7 h; Kapsel). Eine graphische Darstellung der Studienergebnisse findet sich in Abbildung 2.

## 6. Herstellverfahren

[0063] Erfindungsgemäße Suspensionen lassen sich in einem mehrstufigen Misch- und Homogenisierverfahren herstellen. Entscheidend für die Ausbildung einer homogenen Suspension mit der beschriebenen Siloid-Struktur ist die Verwendung scherintensiver Homogenisiermischer, die eine Verteilung der zu suspendierenden Feststoffpartikel des Wirkstoffs und des hochdispersen Siliciumdioxids im Dispersionsmedium innerhalb einer sehr kurzen Zeit erlauben. Als besonders geeignet in diesem Sinne haben sich unterschiedlich dimensionierte Prozeßmischanlagen der Modellreihe "Becomix" (Firma A. Berents GmbH & Co. KG, Henleinstr. 19, D-28816 Stuhr) erwiesen, mit denen sich erfindungsgemäße Suspensionen in Ansatzgrößen von 2,5 bis 1.000 kg herstellen lassen. Diese Mischer verfügen über schnelldrehende Homogenisatoren vom Rotor-Stator-Prinzip, die eine optimale Durchmischung und Ausbildung der beschriebenen dreidimensionalen Siloid-Struktur gewährleisten. Ausreichend hohe Scherkräfte werden beispielsweise bei einer Rotor-Umfangsgeschwindigkeit von 20 bis 30 m/s, vorzugsweise von etwa 25 bis 27 m/s, erzeugt. Mit den Mixern Becomix RW 60 / RW 1000 werden zum Eintrag des hochdispersen Siliciumdioxids in das Dispersionsmittel Rotor-Umfangsgeschwindigkeiten von etwa 26 m/s während ca. 10 - 15 min verwendet.

### 1. Schritt (Vormischung)

[0064] Der Wirkstoff und das hochdisperse Siliciumdioxid werden in einem geeigneten Behälter (z.B. VA-Behälter) homogen vorgemischt. Diese Vormischung ist erforderlich, um eine bessere Benetzbarkeit des Arzneistoffs und eine agglomeratfreie Verteilung in der Suspension zu erreichen.

### 2. Schritt (Polymerlösung)

[0065] In einem geeigneten Ansatzbehälter (z.B. Becomix-Mischer) wird die Hauptmenge des Wassers vorgelegt und



die HEC unter Rühren, Homogenisieren und Vakuum eingesaugt und anschließend unter Vakuum für ca. 10 min gerührt. Für ca. 30 min läßt man die HEC bei Raumtemperatur (RT) quellen, bevor man unter Vakuum auf ca. 80 °C erhitzt und für ca. 1 h auf dieser Temperatur hält und wieder auf RT abkühlt.

### 5. 3. Schritt (Natriumbenzoatlösung)

[0066] In einem geeigneten Ansatzbehälter (z.B. VA-Behälter) wird ein geringer Teil des Wassers vorgelegt und das Natriumbenzoat unter Rühren darin gelöst.

### 10 4. Schritt (Endmischung)

[0067] Zur Polymerlösung werden die Natriumbenzoat-Lösung (s. o.) und die restlichen Bestandteile der Rezeptur mit Ausnahme des Aromas gegeben (Einsaugen unter Vakuum). Anschließend wird homogenisiert. Danach wird die Wirkstoff/Siliciumdioxid-Mischung unter Vakuum, Rühren und Homogenisieren zugegeben, anschließend wird für wei-  
 15 tere 10 min unter Vakuum homogenisiert. Die beschriebenen hohen Scherkräfte sind beispielsweise dadurch charakterisiert, daß das Wirkstoff/Siliciumdioxid-Gemisch bei einem Ansatz von 1000 kg in einem Mischer des Typs Becomix RW 1000 bei einer Rotorgeschwindigkeit von ca. 3500 U/min (entspricht ca. 26 m/s Umfangsgeschwindigkeit) in den Umlauf eingesaugt und dann für 10 min homogenisiert wird. Zuletzt wird unter Vakuum, Rühren und Homogenisieren das Aroma zugesetzt. Diese Methode nutzt die schaubrechenden Eigenschaften des Aromas, was das anschlie-  
 20 bende Entlüften der Suspension (Vakuum) verkürzt. Die Suspension kann unter Druck aus dem Mischer in Bulkgefäße abgefüllt werden.

### Patentansprüche

- 25 1. Peroral applizierbare Suspension eines pharmazeutischen Wirkstoffs vom NSAID-Typ mit einem suspensionsfähigen Korngrößenspektrum in einem physiologisch indifferenten Dispersionsmedium, in dem die Löslichkeit des Wirkstoffs sehr gering ist, vorzugsweise weniger als 500 µg/ml, sodaß die Suspension keinen wahrnehmbaren Eigengeschmack aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension eine geringe Menge hochdisperses Siliciumdioxid zur Stabilisierung durch Ausbildung einer dreidimensionalen Siloidstruktur enthält, wobei die dreidimen-  
 30 sionale Siloidstruktur mittels Eintragung des Siliciumdioxids in das Dispersionsmedium unter Einwirkung hoher Scherkräfte erzeugt wird, und die Suspension zusätzlich eine geringe Menge von im Dispersionsmedium löslichen hydrophilen Polymeren enthält.
- 35 2. Suspension gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension 0,1 -5 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 - 2 Gew.-%, hochdisperses Siliciumdioxid enthält.
3. Suspension gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das hochdisperse Siliciumdioxid eine spezifische Oberfläche von mindestens 50 m<sup>2</sup>/g besitzt.
- 40 4. Suspension gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension als lösliches hydrophiles Polymer einen wasserlöslichen Celluloseether in pharmazeutischer Qualität, vorzugsweise Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), in einer Menge von 0,05 - 2 Gew.-% enthält.
- 45 5. Suspension gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Korngrößenspektrum besitzt, in dem mindestens 90% der Partikel kleiner als 50 µm sind, vorzugsweise jedoch mindestens 50% der Partikel kleiner als 10 µm.
- 50 6. Suspension gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Acetylsalicylsäure oder ein NSAID der folgenden Klassen ist:
  - (1) ein Propionsäurederivat, vorzugsweise Ibuprofen, Naproxen, Flurbiprofen, Fenoprofen, Fenbufen, Ketoprofen, Indoprofen, Pirprofen, Carprofen, Oxaprozin, Pranoprofen, Miroprofen, Tioxaprofen, Suprofen, Alminoprofen, Tiaprofensäure und Fluprofen oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze,
  - 55 (2) ein Essigsäurederivat, vorzugsweise Indomethacin, Sulindac, Tolmetin, Zomepirac, Nabumetone, Diclofenac, Fenclofenac, Ald-

ofenac, Bromfenac, Ibufenac, Aceclofenac, Acemetacin, Fentiazac, Clidanac, Etodolac und Oxpinae oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze,

(3) ein Fenaminsäurederivat,  
vorzugsweise Mefenaminsäure, Meclofenaminsäure, Flufenaminsäure, Nifluminsäure und Tolfenaminsäure oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze,

(4) ein Biphenylcarbonsäurederivat,  
vorzugsweise Diflunisal und Flufenisal oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze,

(5) ein saures Enolcarboxamid,  
vorzugsweise Piroxicam, Tenoxicam, Lornoxicam und Meloxicam oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze,

(6) ein Diaryl-Heterocyclus mit Methylsulfonyl- oder Aminosulfonyl-Substituenten oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz hiervon,

(7) ein saures Sulfonamid,  
vorzugsweise Nimesulide oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz hiervon.

7. Suspension gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Meloxicam und das physiologisch verträgliche Dispersionmedium ein wäßriges Puffersystem im pH-Bereich 2-4 ist.

8. Suspension gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das physiologisch verträgliche Dispersionmedium eine Mischung eines physiologisch verträglichen wäßrigen Puffersystems im pH-Bereich von 2-4 mit weiteren physiologisch verträglichen Flüssigkeiten ist, vorzugsweise mit Glycerol und / oder gegebenenfalls wäßrigen Lösungen von Zuckeralkoholen wie Sorbitol, Mannitol und Xylitol oder deren Mischungen, die zur Verbesserung von Detail-Eigenschaften der Suspension geeignet sind.

9. Suspension nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß das physiologisch verträgliche Dispersionmedium ein Puffersystem ist ausgewählt aus:

- (1) Natriumdihydrogen-phosphat Dihydrat / Citronensäure Monohydrat,
- (2) Glycin/HCl,
- (3) Na-Citrat/HCl,
- (4) K-Hydrogenphthalat/HCl,
- (5) Citronensäure/Phosphat,
- (6) Citrat-Phosphat-Borat/HCl und
- (7) Britton-Robinson Puffer.

10. Suspension gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Dispersionsmedium aus einer Mischung aus 30 - 50 % wäßrigem Natriumdihydrogen-phosphat Dihydrat / Citronensäure Monohydrat-Puffer, 10 - 20 % Glycerol, 10-20 % Xylitol und 20 - 30 % Sorbitol- oder Mannitol-Lösung, wobei die Sorbitol- oder Mannitol-Lösung eine 70 %ige wäßrige Lösung ist, besteht.

11. Suspension gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension als Wirkstoff 0,050 bis 0,500 g/118 g Meloxicam, bezogen auf die Masse der applikationsfertigen Darreichungsform, und gegebenenfalls ein oder mehrere Aromen und/oder ein oder mehrere Süßstoffe und/oder übliche Hilfsstoffe und/oder im pH-Bereich wirksame Konservierungsmittel enthält.

12. Verfahren zur Herstellung einer p.o. applizierbaren, flüssigen Zubereitung eines pharmazeutischen Wirkstoffs des NSAID-Typs in Form einer stabilisierten Suspension, dadurch gekennzeichnet, daß

(i) der feste Wirkstoff gemahlen wird, sodaß ein Korngrößenspektrum erzeugt wird, in dem mindestens 90% der Partikel kleiner als 50 µm sind, vorzugsweise jedoch 50% der Partikel kleiner als 10 µm sind, insbesondere jedoch etwa 90% der Partikel kleiner als 10 µm sind,

(ii) der gemahlene Wirkstoff in einem physiologisch indifferenten Dispersionsmedium, in dem die Löslichkeit

des Wirkstoffs sehr gering ist, suspendiert wird,

(iii) in das Dispersionsmedium unter Anwendung hoher Scherkräfte geringe Mengen hochdispersen Siliciumdioxids eingetragen werden,

(iv) dem Dispersionsmedium geringe Mengen von im Dispersionsmedium löslichen hydrophilen Polymeren zugesetzt werden und

(v) dem Dispersionsmedium optional unabhängig voneinander eines oder mehrere Aromen, ein oder mehrere Süßstoffe, übliche Hilfsstoffe oder ein oder mehrere Konservierungsmittel zugesetzt werden, wobei der Zusatz der Aromen aufgrund ihrer schaumbrechenden Eigenschaften vorzugsweise im letzten Schritt der Herstellung erfolgt.

13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein saures Enolcarboxamid ist, vorzugsweise jedoch Meloxicam, und

(i) ein Korngrößenspektrum erzeugt wird, in dem etwa 90% der Partikel kleiner als 10 µm sind,

(ii) der gemahlene Wirkstoff in einem physiologisch verträglichen, wäßrigen Puffersystem im pH-Bereich von 2-4, beispielsweise Natriumdihydrogen-phosphat Dihydrat / Citronensäure Monohydrat-Puffer, Glycin/HCl, K-Hydrogenphthalat/HCl, Citronensäure/Phosphat, Citrat-Phosphat-Borat/HCl oder Britton-Robinson Puffer, deren Mischungen untereinander oder deren Mischungen mit weiteren physiologisch verträgliche Flüssigkeiten wie Glycerol oder gegebenenfalls wäßrigen Lösungen von Zuckeralkohole wie Sorbitol, Mannitol und Xylitol, suspendiert wird,

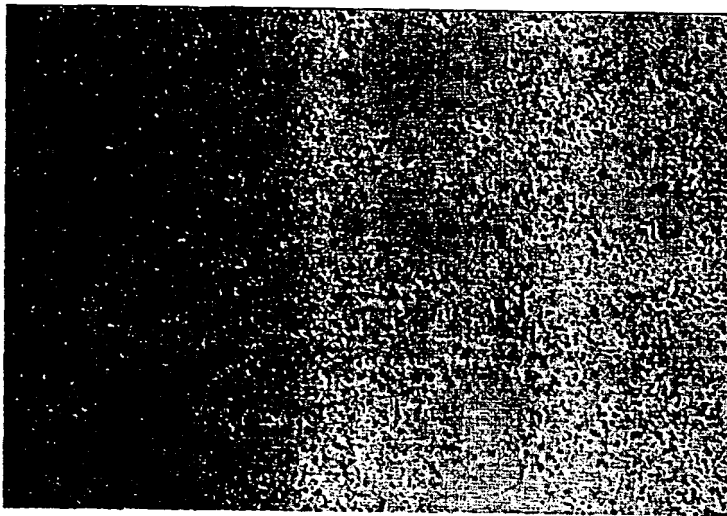
(iii) mit Hilfe eines Mischers unter Anwendung hoher Scherkräfte, beispielsweise charakterisiert durch eine Rotor-Umfangsgeschwindigkeit von 15 bis 35 m/s, vorzugsweise von 20 bis 30 m/s, in das Dispersionsmedium 0,1-5,0 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid, bezogen auf das Gewicht der applikationsfertigen Suspension, eingetragen werden,

(iv) dem Dispersionsmedium als hydrophile Polymere wasserlösliche Celluloseether, vorzugsweise Hydroxyethylcellulose, in pharmazeutischer Qualität in einer Menge von 0,05 - 2 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der applikationsfertigen Suspension, zugesetzt werden und

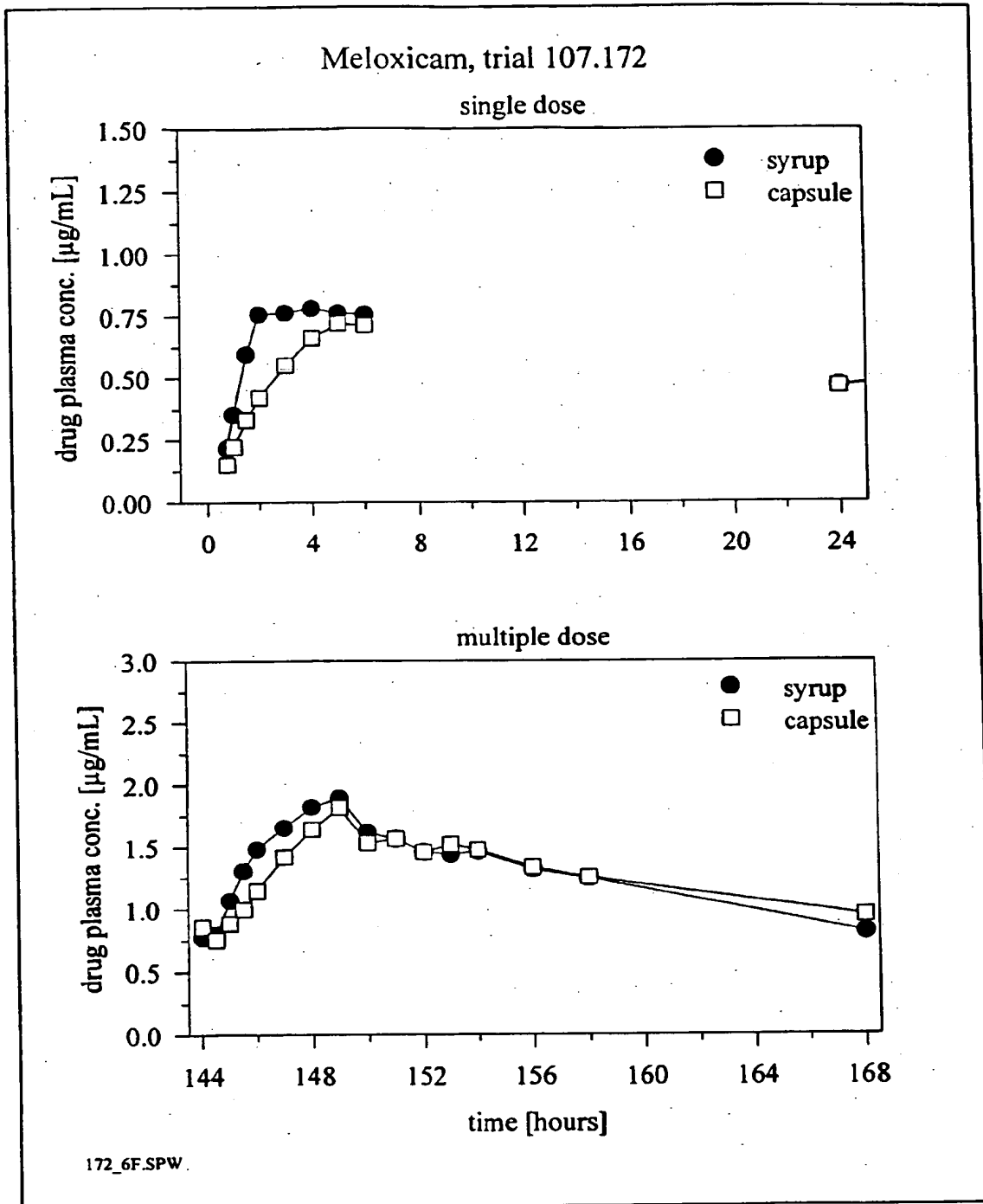
(v) dem Dispersionsmedium optional unabhängig voneinander eines oder mehrere Aromen, ein oder mehrere Süßstoffe, übliche Hilfsstoffe oder ein oder mehrere Konservierungsmittel zugesetzt werden können.

14. Verwendung eines Wirkstoffs des NSAID-Typs, vorzugsweise eines sauren Enolcarboxamids wie Meloxicam, zur Herstellung einer flüssigen Zubereitung des Wirkstoffs in Form einer stabilisierten Suspension mit einem Korngrößenspektrum, in dem mindestens 90% der Partikel kleiner als 50 µm sind, in einem physiologisch indifferenten Dispersionsmedium, in dem die Löslichkeit des Wirkstoffs sehr gering ist, sodaß die Suspension keinen wahrnehmbaren Eigengeschmack aufweist, für die perorale Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension eine geringe Menge hochdisperses Siliciumdioxid zur Stabilisierung durch Ausbildung einer dreidimensionalen Siloidstruktur enthält, wobei die dreidimensionale Siloidstruktur mittels Eintragung des Siliciumdioxids in das Dispersionsmedium unter Einwirkung hoher Scherkräfte erzeugt wird, und die Suspension zusätzlich eine geringe Menge von im Dispersionsmedium löslichen hydrophilen Polymeren enthält.

**Abbildung 1:** mikroskopisches Bild der Siloid-Struktur mit suspendiertem Meloxicam



**Abbildung 2:** Plasmaspiegel-Zeitverläufe nach p.o.-Applikation Suspension vs. Kapsel (Dosis: 15 mg Meloxicam)





Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 98 10 5568

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	EP 0 179 430 A (CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., IT) 30. April 1986 * Ansprüche * * Seite 6, Zeile 22 - Seite 7, Zeile 4 *	1, 3, 6	A61K9/00 A61K47/02
A	EP 0 560 329 A (SS PHARMACEUTICAL CO. LTD., JP) 15. September 1993 * Ansprüche * * Beispiele *	1, 3, 6	
A	US 4 835 187 A (G.L. REUTER ET AL.) 30. Mai 1989 * Ansprüche * * Beispiel 2 *	1, 3, 6	
E	WO 98 17250 A (EURAND INTERNATIONAL S.P.A., IT) 30. April 1998 * Ansprüche *	1, 2, 6, 8	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>DEN HAAG</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>1. September 1998</b>	Prüfer <b>Scarponi, U</b>
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPO FORM 1503 03/92 (P4/C03)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**